

Patent Abstracts of Japan

PUBLICATION NUMBER : 58135805
PUBLICATION DATE : 12-08-83

APPLICATION DATE : 08-02-82
APPLICATION NUMBER : 57017625

APPLICANT : TEIJIN LTD;

INVENTOR : NAGAI TSUNEJI;

INT.CL. : A61K 9/14

TITLE : POWDERY AGENT FOR COATING AND PROTECTING NASAL MUCOSA

ABSTRACT : PURPOSE: To provide a powdery agent for coating and protecting the nasal mucosa, by using a lower alkyl ether of cellulose having characteristics suitable to absorb water on the nasal mucosa and forming a paper liquid.

CONSTITUTION: The objective agent is composed of a lower alkyl ether of cellulose (e.g. hydroxypropyl cellulose) exhibiting a viscosity of about ≥ 5 cps in the form of 2wt% aqueous solution at about 27°C, wherein \geq about 90wt% of the particles have effective diameter of about 20~ about 250 μ . The agent exhibits a certain extent of effect for the remedy or prevention of allergic rhinitis, etc. only by coating and protecting the nasal mucosa without using an active drug. The coating and protecting agent is preferably encapsulated in a capsule such as hard gelatin capsule.

COPYRIGHT: (C)1983,JPO&Japio

⑨ 日本国特許庁 (JP)
⑫ 公開特許公報 (A)

⑪ 特許出願公開
昭58—135805

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 9/14

識別記号

庁内整理番号
7057—4C

④ 公開 昭和58年(1983)8月12日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 9 頁)

⑬ 粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤

① 特 願 昭57—17625

② 出 願 昭57(1982)2月8日

⑦ 発 明 者 鈴木嘉樹

日野市多摩平5—20—2

⑧ 発 明 者 井倉宏

日野市日野6260—2—501

⑦ 発 明 者 山下源太郎

立川市柴崎町4—10—7

⑧ 発 明 者 永井恒司

東京都台東区東上野4—23—5

⑨ 出 願 人 帝人株式会社

大阪市東区南本町1丁目11番地

⑩ 代 理 人 弁理士 前田純博

明 細 書

1. 発明の名称

粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤

2. 特許請求の範囲

1. 約37℃における3重量%の水溶液の粘度が約8センチポイズ以上を示すセルロース低級アルキルエーテルからなり、その約90重量%以上の粒子が有効粒子径約20～約250ミクロンの間にある粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

2. セルロース低級アルキルエーテルが、メチル基、炭素数2～3のヒドロキシ低級アルキル基および炭素数2～3のカルボキシ低級アルキル基のアルカリ金属とのカルボキシレート基の少なくとも1種を低級アルキル基として有する特許請求の範囲第1項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

3. セルロース低級アルキルエーテルが、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、

ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース又はカルボキシメチルセルロースナトリウムである特許請求の範囲第2項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

4. セルロース低級アルキルエーテルがメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシプロピルメチルセルロースである特許請求の範囲第2項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

5. セルロース低級アルキルエーテルがヒドロキシプロピルセルロースである特許請求の範囲第2項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

6. セルロース低級アルキルエーテルの約37℃における3重量%の水溶液の粘度が約5～約5,000センチポイズの間にある特許請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

7. 約90重量%以上の粒子が有効粒子径約

20～約150ミクロンの間にある特許請求の範囲第1項～第6項のいずれか1項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

2. カプセルに充填されている特許請求の範囲第1項～第7項のいずれか1項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

3. カプセルがハードゼラチンカプセルである特許請求の範囲第8項記載の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤。

1. 発明の詳細な説明

本発明は鼻腔粘膜に適用するための粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤に関する。

更に詳しくは、薬物を含まない被覆保護剤であつて、鼻粘膜に付着し、鼻粘膜上で粘液から水分を吸収して粘液を粘着性と適当な流動性となし、これによって鼻粘膜を液体状態を生成し、それによつて鼻粘膜を被覆保護し、アレルギー性鼻炎等の病気の治療もしくは予防に有効な一噴霧投与用の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤に関する。

従来、薬物を含まない製剤であつて鼻腔内粘

膜を被覆保護するための製剤は知られていない。

他方、特開昭56-20509号公報には、持続性鼻腔用製剤として、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロースエーテルと、1種又は2種以上の有効量の薬物とを配合してなる持続性鼻腔用製剤が開示されている。しかしながら該公報には薬物を含まない製剤であつて、セルロースエーテルからなる製剤が、鼻腔内粘膜の被覆保護剤として使用でき、アレルギー性鼻炎等の治療もしくは予防に有効であるか否かに関しては何ら開示されていない。

本発明者は、アレルギー性鼻炎等の治療もしくは予防のためには、薬物を用いずに単に、鼻腔内粘膜を被覆保護するのみである程度の効果があること、そしてかかる被覆保護剤として、約27℃における2重量%の水溶液の粘度が約5センチポイズ以上を示すセルロース低級アルキルエーテルが、鼻腔への投与により鼻粘膜上

で水分を吸収して粘液を粘着性と適当な流動性となし、これによって鼻粘膜を液体状態を生成するために、極めて好適であること、更にその約90重量%以上の粒子が有効粒子径約20～約250ミクロンの間にあるセルロース低級アルキルエーテルからなる製剤が、鼻腔内へ投与した時、即ちで潤滑したり鼻腔外へ散逸するものが少なく鼻腔内投与に極めて好適であることを見出し本発明に到達したものである。

すなわち本発明は、約27℃における2重量%の水溶液の粘度が約5センチポイズ以上を示すセルロース低級アルキルエーテルからなり、その約90重量%以上の粒子が有効粒子径約20～約250ミクロンの間にある粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤である。

本発明によれば、鼻腔への投与により、鼻粘膜上に付着し、鼻粘膜上で水分を吸収して粘液を粘着性と適当な流動性となし、これによって鼻粘膜を實質的に液体面として被覆し、そして鼻粘膜上を鼻粘膜

との接界面をゆつくりと更新しつつ次第に移動することによつて、鼻腔内粘膜を広範囲にわたつて被覆保護し、抗原等の外部刺激を防ぎ、アレルギー性鼻炎等の治療又は予防に有効な、薬物を含まない、噴霧投与用の製剤が提供される。

本発明において用いられるセルロース低級アルキルエーテルは、セルロースの被置換のヒドロキシ基が少なくとも部分的に同一もしくは異なる低級アルキルエーテル基により置換されたものである。低級アルキルエーテル基の低級アルキル基は置換基によつて置換されていてもよい。かかる置換基としては例えばヒドロキシ基、あるいはナトリウムカルボキシレート基などのアルカリ金属カルボキシレート基等を好ましいものとしてあげることができる。

置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル基、炭素数3～8のヒドロキシ低級アルキル基、あるいは炭素数3～8のカルボキシ低級アルキル基のカルボキシ基の基

酸素原子がアルカリ金属で置換されたものに相当するそのカルボキシレート基等を好ましいものとしてあげることができる。

かかる置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル又はβ-ヒドロキシエチル、β-ヒドロキシプロピル又はカルボキシメチル、α-カルボキシエチルもしくはβ-カルボキシエチルのアルカリ金属とのカルボキシレート等置換あげることができる。

セルロース低級アルキルエーテルとしては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等をあげることができる。

これらのうち、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースは、とりわけ匂いおよび潤

感に対し敏感な鼻粘膜への投与に対し、匂いおよび刺激を実質的に持たないので好ましい。

更に、これらのうち、ヒドロキシプロピルセルロースは、鼻粘膜上で適度の粘着性と適度の流動性を与えるまで鼻粘膜から水分を吸収し鼻性質を示すため特に好ましい。

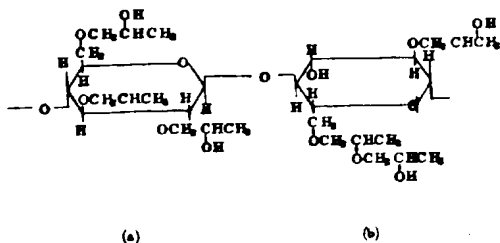
本発明において、これらのヒドロキシ低級アルキルエーテルは、1種又は2種以上混合して用いることもできる。

本発明者の研究によれば、粉体として鼻粘膜上に適用され、鼻粘膜上で水分を吸収して鼻粘膜上を次第に流動する流動体を形成する本発明の被覆保膜剤の望ましい性質は、セルロース低級アルキルエーテルの3重量%の水溶液を調製し、そして、その粘度を約37℃すなわち37℃±0.2℃において測定した際、約5センチポイズ以上好ましくは約5~約5,000センチポイズの間の粘度を示す該セルロース低級アルキルエーテルの性質によつてほぼ代表し得ることが明らかとされた。

従つて、上記値を満足するセルロース低級アルキルエーテルであれば、そのエーテル置換度は如何なるものであつてもよい。一般に、エーテル置換度が0.3~8、特に0.4~4.6のものが好ましく用いられる。

エーテル置換度とは、セルロースを構成する1グルコース単位当りに存在する、グルコースの環状エーテル基および開環グルコース単位との間に存在するエーテル基を除いたその他の全てのエーテル性酸素原子の総数の平均をいう。

従つて、エーテル置換度3のヒドロキシプロピルセルロースは、例えば下記式(a)及び/又は(b)で示される繰返し単位から構成され得る。



本発明の粉末状鼻粘膜被覆保膜剤は、上記セルロース低級アルキルエーテルから成り、しかもその約90重量%以上の粒子が有効粒子径約20~約250ミクロンの間にあることが必要とされる。

このような粘度分布を持つ本発明の粉末状鼻粘膜被覆保膜剤は、粉剤として鼻孔を通して鼻腔内に投与されたとき、鼻粘膜に付着する割合が大きく、特に下鼻甲介、鼻中隔および下鼻道に良く付着する。

有効粒子径約20ミクロンより小さな粒子が約10重量%より多い量を占めるものでは鼻まで到達したりあるいは噴出した際鼻孔外へ散逸するもの多くなり、一方有効粒子径約250ミクロンを超える粒子が約10重量%より多い量を占めるものでは、鼻粘膜上に付着しても粘膜から水分を吸収する前に粘膜から離れ易くなるため、いずれも鼻腔への噴霧に用いるための粉末状鼻粘膜被覆保膜剤としては好ましくない。

本発明の保護剤としては、特にその約90重量%以上の粒子が有効粒子径約20～約150ミクロンの間にあるものが好ましい。

本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤は、前記セルローズ低級アルキルエーテル以外に、製剤の物性、外観あるいは臭を改良する等のため、必要に応じ、公知の滑沢剤、結合剤、増粘剤、着色剤、矯臭剤、保存剤、界面活性剤等の1種又は2種以上を含んでいてもよい。滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス類等；結合剤としては、例えば、デンプン、グアストリン、トラガント、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等；増粘剤としては、デンプン、結晶セルロース、グアストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、無水リン酸カルシウム等；矯臭剤としては、メントール、カンキョウ香料等があげられる。

これらは、通常全重量あたり最大限約10重量%まで含有せしめることができる。

極めて良好な分散状態において鼻腔内に投与されることが明らかとされた。それ故、本発明の粉剤は好ましくは、約9重量%以下の水分含有率を有するものである。

特に、本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤は、鼻疾患例えばアレルギー性鼻炎、血管運動性鼻炎等の治療又は予防に好ましく適用することができる。

以下、実施例により本発明を詳述するが、実施例を本発明を説明するために記載するものであり、本発明の範囲を限定するために記載するものではない。

なお、本明細書をとらして、有効粒子径および粘度とは以下の如く定義され且つ測定されるものである。

有効粒子径

有効粒子径は、ふるいの目開きによつて決定した。例えば、有効粒子径(4)が $37 < 4 \leq 44$ ミクロンの巾を持つ粒子とは、目開き44ミクロンのふるいを通過し且つ目開き

本発明の粉末状鼻腔粘膜被覆保護剤は、前記セルローズ低級アルキルエーテルの1種又は2種以上をとり、必要に応じ上記添加物を混合調分し製造されるか又はこれらの粉状物を圧縮してフレーク状となし、しかる後粉砕、調分けすることにより製せられる。

本発明の被覆保護剤は、投与のための好ましい形態として、カプセル例えばハードゼラチンカプセルに充填することができる。

本発明の粉末状被覆保護剤を鼻腔内に噴霧投与する方法としては、例えば、粉剤を充填したカプセルを、針を備えた専用のスプレー器具にセットして針を貫通させ、それによりカプセルの上下に微小な孔をあけ、次いで空気をゴム球等で送りこんで粉剤を噴出させる方法などがある。

本発明の研究によれば、本発明の粉剤の水分含有率を約9重量%以下に維持することによつて粉剤を形成する粒子が凝集することなく、従つて上記の如き噴霧方法により噴霧するとき、

37ミクロンのふるいを通過しないものをいう。

有効粒子径が37ミクロンより大きい粒子の有効粒子径は振動式ふるいを用いて測定し、そして有効粒子径が37ミクロン以下の粒子の有効粒子径は、音波式ふるい(簡井理化学器械株式会社製のミクロ置ハンドシフターSWM-3型)を用いて測定した。

なお、使用したふるいの目開き(4)は以下のとおりである。

500, 420, 350, 297, 250, 210,
177, 149, 125, 105, 88, 74,
62, 53, 44, 37, 25, 20(4).

粘 度

セルローズ低級アルキルエーテルの20%水溶液は、所定量を冷水～温水(例えば、約5℃～約30℃)に加え攪拌することによつて調製するか又は氷の温度を上下させる懸濁を与える方法例えば約30℃の熱水中で攪拌してセルローズ低級アルキルエーテルを分散

減しめ、次いで例えば約5℃に冷却して完全固形一を溶融とする方法によつて調製することができる。

セルロース低級アルキルエーテルには、その種類によつて上記いずれかの方法が適宜選択される。

調製された2%多の水溶液の粘度は、東京計器株式のB-型粘度計B1型を用いて37±0.2℃において、常法により試料溶液の粘度に応じ、ローターおよびローター回転数を適宜選択し測定した。

一般には、水溶液の粘度によつて、下記の測定上限値表に基づいてローターおよびローター回転数を採用するのが推奨される。

ローター回転数rpm ローター径	40	30	12	6
1	100	200	500	1,000
2	500	1,000	2,500	5,000
3	2,000	4,000	10,000	20,000
4	10,000	20,000	50,000	100,000

実施例 1.

本実施例は、セルロース低級アルキルエーテルを鼻腔内に噴霧投与したときの官能的性質を明らかにするため、その匂い、鼻粘膜に対する刺激性、鼻粘膜に対する粘着性および鼻粘膜上で水分を吸収した状態での鼻腔内異物感を試験したものである。

その90重量%以上の粒子が3.7~14.9ミクロンの有効粒子径を有するセルロース低級アルキルエーテル類の粉末40gをとり、φ2のゼラチンハードカプセルに充填し、このカプセルを、カプセルに孔を開けるための針と空気を

送るためのゴム球のついた専用のスプレー用具にセットする。セットされたカプセルに直径0.8mmの針を貫通させて、カプセルの両端に孔を開け、次いでゴム球を押して空気を送り、スプレー用具のノズル先端からセルロース低級アルキルエーテルの粉末を噴出せしめる。このノズル先端を10名の通年性アレルギー性鼻炎の志愿患者の鼻腔に差し込み、左右4回ずつ交互に噴射して40回(全量)のセルロース低級アルキルエーテルを鼻腔内に噴霧投与し、その匂い、刺激性、粘膜への粘着性および水分を吸収し膨潤した後の鼻腔内異物感について官能検査を行った。

その結果を表1に示した。匂いおよび刺激性に関して以下のとおり評価した：匂いおよび刺激性がほとんどないため該セルロース低級アルキルエーテルを鼻腔内噴霧用製剤として継続使用してもよいとした者が9~10名であつた場合を○印、匂いおよび刺激性がややあるが継続使用してもよいとした者が6~8名であつた場

合を△印、匂いまたは刺激性があるが継続使用してもよいとした者が5名以下であるかまたは継続使用したくないとした者が8名以上あつた場合を×印であらわした。

又、鼻粘膜への粘着性に関しては以下のとおり評価した：鼻腔内にセルロース低級アルキルエーテルを噴霧後10分間に鼻腔から白い粉末として該セルロースエーテルがほとんど脱落して来ない者が8名以上の場合を○印、ごく少量の該セルロースエーテルの粉末が脱落して来る者が8名以上の場合を△印、かなりの量(約4回以上)の該セルロースエーテルが脱落してくる者が8名以上である場合を×印であらわした。噴霧した該セルロース低級アルキルエーテルが鼻腔内で水分を吸収し膨潤した後の鼻腔内異物感に関しては以下のとおり評価した：ほとんど異物感を感じない者が9~10名である場合を○印、ほとんど異物感を感じない者が6~8名でやや感じる者が2~4名である場合を△印、5名以上の者が不快な異物感を感じる場合を×

即であらわした。

尚、カルギンシメタルセルロースカルシウム、セルロースアセテートフタレートおよびポリアクリル酸を用いた場合を比較として行い、結果を表1に合せ示した。

表 1

Run No.	セルロース低級 アルキルエーテル	粘度 37℃2%	匂い	刺激性	粘着性	異物感
1	メチルセルロース	650	○	○	○	○
2	ヒドロキシエチル セルロース	1020	△	○	○	△
3	ヒドロキシプロピル セルロース	1550	○	○	○	○
4	ヒドロキシプロピル メチルセルロース	700	○	○	○	○
5	カルギンシメタル ヒドロキシエチル セルロース	720	△	△	○	△
6	カルギンシメタルセル ロースナトリウム	1850	△	○	○	△
7 (比較)	カルギンシメタルセル ロースカルシウム	-	△	○	△	×
8 (比較)	セルロースアセテート フタレート	-	△	×	×	×
9 (比較)	ポリアクリル酸	-	×	×	○	×

行つた。その結果20ミクロン以下の粒子が20多あるいは13多含有している粉剤では噴霧と同時に喉頭および喉頭口付近に粉剤が到達し、乾つて、反射的にむせることがあるため不快であるとした者が4名おり、更に噴霧した際鼻腔外へ散逸する微細な粉剤が多くなり不快であるとした者が5名おり、鼻腔粘膜被覆保護剤としては好ましくないことが明らかとなつた。更に25.0ミクロンを越える粒子が10重量%以上を占める粉剤にあつては、鼻腔内に噴霧したとき粉剤が鼻毛に付着し鼻いか又は鼻粘膜上に付着しても離れ易いため投与後直ちに鼻孔外に脱落してくる粉剤が多くなり不快であるとした者が5名おり、鼻腔粘膜被覆保護剤としては好ましくないことが明らかになつた。これらの結果から20～250ミクロンの有効粒子径を有する粒子が90重量%以上を占める粉末が好ましく、20～149ミクロンの有効粒子径を有する粒子が90重量%以上を占める粉末が特に好ましく用いられることがわかつた。

実施例 2

本実施例は、本発明の粉剤被覆保護剤の粒子径分布の適切を範囲を明らかにするため、有効粒子径分布の異なるセルロース低級アルキルエーテルを開製し、鼻腔内に噴霧し、その時の官能所感を試験したものである。

37±0.2℃における2重量%の水溶液の粘度が1550センチポイズを示すヒドロキシプロピルセルロースまたは37±0.2℃における2重量%の水溶液の粘度が650センチポイズを示すメチルセルロースを御井通化学工業株式会社のマイタロ形ハンドシフター8WM-2型を用い分級し、該分級粉剤を適宜混合して表1に記載した有効粒子径分布を有する粉剤を得た。

これらの各粉体の400mgをφ2のゼラチンハードカプセルにそれぞれ充填した。

これらのゼラチンハードカプセル内の粉剤を実施例1に記載したスプレー用具を用いて被験者5名の左右鼻腔内に噴霧投与して、粉剤の飛散性に基づき鼻腔内異和感について官能検査を

更に、上記表2に記載の各粉体100mgを同様にφ2のゼラチンハードカプセルに充填し、次の試験を行つた。

これらのカプセルを実施例1に記載したスプレー用具にセットし、このスプレー用具の先端ノズルを縦100cm、横60cm、高さ50cmの箱の横の面の中央にセットして、ゴム球を出発点に強く同時に押して空気を送り、箱内に粉剤を噴霧した。この操作を10回繰り返して行つた後、先端ノズルから巾12cm長さ70cmの区域の箱底に沈降した粉剤の重量を測定し、これらの粉体の飛散性を求めた。結果を表2に捕集率例として併せて示した。捕集率例とは、噴霧した量に対する上記区域内に落下した量の割合を示している。

上記官能試験により好ましい有効粒子径分布を有すると判断されたものは、捕集率約80～94重量%を有していることがわかる。

表 2

試料 番号	セルロース低級アルキル エーテル	有効粒子径分布 (μm)				捕集率 (%)
		20μ 以下	20~ 149μ	150~ 250μ	250μ 以上	
1 (比較)	ヒドロキシプロピル セルロース	20	80	0	0	62.3
2 (比較)	"	12	85	2	0	71.8
3	"	7	91	2	0	80.1
4	"	3	97	0	0	85.6
5	"	0	98	5	2	94.3
6 (比較)	"	0	80	5	15	95.2
7	メチルセルロース	5	94	1	0	80.2
8	"	0	90	5	5	93.6
9 (比較)	"	0	82	5	13	96.8

実施例 1

本実施例は、セルロース低級アルキルエーテルからなる本発明の粉剤状鼻腔粘膜被覆保護剤を鼻腔内に噴霧したときの経時的状態変化を明らかにするため、内視鏡により粉剤の粘膜への粘着、膨潤、流動化および被覆状態の観察を行

ったものである。第1図は、噴霧された粉剤が下鼻甲介部(3)の下部に粘着した噴霧直後の状態(1)を示している。第2図は、投与後1時間目の同部の状態であり、ヒドロキシプロピルセルロース(4)が鼻粘膜から水分を吸収し鼻粘膜上でフィルム状に変化しているが、未だ流動化していかい状態にあることを示している。第3図は投与後2.5時間目の同部の状態であり、色素を含有するヒドロキシプロピルセルロース層は流動化し下鼻甲介粘膜上を被覆しつつ次第に鼻部に流れていくことを示している。第4図は、投与後4時間目の状態であり、すでに下鼻甲介下部先端には色素を含むヒドロキシプロピルセルロースはない。下鼻甲介の下面に近づて更に鼻部に流れていったためである。これらのことから本発明の粉剤組成物を鼻腔内に噴霧することにより、該粉剤は鼻粘膜上に付着し、鼻粘膜上で粘着から水分を吸収して適度な粘着性と適度な流動性とを兼ね備えた粘潤な液体状態を生成し、それによつて鼻粘膜を実質

つたものである。

37±0.3℃における3重量%の水溶液が1550センチボイズの粘度を示し、その90重量%以上の粒子が37~149ミクロンの粒子径を有するヒドロキシプロピルセルロースの50gを小型のコーティングパンに入れ、コーティングパンを回転させることにより、該粉末の表面を常に更新させつつ、5mlのエタノールにブリリアントブルー0.5gを溶解せしめたエタノール溶液を少量ずつスプレーしエタノールを揮発させながらこの操作を繰り返し、該ヒドロキシプロピルセルロース粒子にブリリアントブルー色素を含有せしめた粉剤状組成物を得た。このものの10μmをハードセラチンカプセルに充填し、実施例1に記載したスプレー用具にセットし、被検者の下鼻甲介の下部に噴霧投与し、投与後時間を追つて、噴霧された粉剤の状態変化を内視鏡により観察し、写真撮影を行った。第1図、第2図、第3図、第4図は、写真撮影をもとにして、粉剤を鼻腔内へ投与した時の物

的な液体面として被覆し、そして鼻粘膜上を鼻粘膜との接触面をゆつくりと更新しつつ鼻腔深部に至ることが明らかとなり、これらのことから本発明のセルロース低級アルキルエーテルからなる被覆保護剤が鼻腔内粘膜を広範囲に亘つて被覆保護することが推測される。

更に、色素を含有するヒドロキシプロピルセルロースを40μmまたは60μm充填したカプセルを用いて、上記と全く同様の試験を行った結果、より広範囲に粘着し、内視鏡でみえる領域を通過する時間が2~3時間延長することの他は経路同様の挙動が観察された。

実施例 4

本実施例は単位投与形態にあるセラチンカプセルからの粉剤の噴出性における水分の影響を試験したものである。

37±0.3℃における3重量%水溶液の粘度が1550センチボイズを示し、90重量%以上の粒子が37~149ミクロンの有効粒子径

を有するヒドロキシプロピルセルロースの100
 等を0.5等のスタアリン酸マグネシウムと共に
 ハードゼラチンカプセルに充填して単位投与
 量にある粉体となし、相対湿度55%, 65%,
 70%, 75%の雰囲気中に1日放置し水分を平
 衡に至らしめ、次いで実施例1に記載したスプ
 レー用具(針の直径0.8mm)を用い噴霧試験を
 行い、カプセル中にある粉体重量に対する噴
 出された粉体の重量割合をわち噴出率(%)を取
 めた。結果を表3に示した。

表 3

No.	保管条件 (25℃)		水分含有量(%)	噴出率(%)
	相対湿度(%)	保管日数		
1	55	1	6.1	100
2	65	1	8.6	100
3	70	1	9.2	62*
4	75	1	10.1	53*

* カプセル内の残存物をカプセルから取り出し、
 軽く指で押圧すると粉体となつた。この粉体
 をカプセルに戻すと全て噴霧可能であつた。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の保護剤を鼻腔内の下鼻甲
 介部へ投与した直後の保護剤の状態を示してい
 る。第2図は投与後1時間の保護剤の状態を示
 している。第3図は投与後2.5時間の保護剤の
 状態を示している。第4図は投与後4時間の保
 護剤の状態を示している。

第1図における1は鼻腔、2は中鼻甲介、3
 は下鼻甲介を示しており、第1図、第2図、第
 3図におけるイ、ロ、ハ、は、それぞれ保護剤
 の状態を示している。

特許出願人 帝人株式会社
 代理人 弁理士 前田 純 博

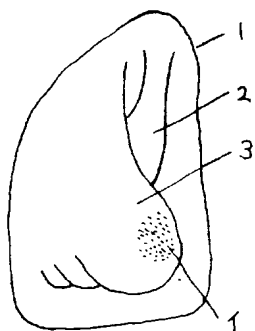


実施例5

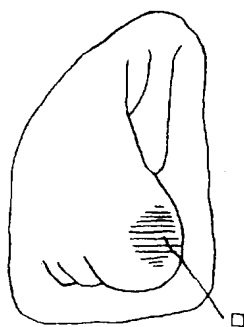
37±0.2℃における2重量%の水溶液の粘
 度が1550センチポイズを示すヒドロキシプ
 ロピルセルロースを分級し、20μ以下の有効
 粒子径を有する粒子が7%以下でかつ20~
 250μの粒子が93%を占める粉末を得たこ
 れを第2のハードカプセルに30等充填し、実
 施例1に記載したスプレー用具を用いて過半数
 鼻アレルギー患者10人に投与した。噴霧に際
 しては、吸気するとき、一側鼻孔より1回噴霧
 し、他側の鼻孔は閉鎖させた。次いで他の鼻孔
 についても同様の操作を行わせ、1カプセルで
 左右4回づつ計8回の噴霧を行わせた。

1日2カプセル連続1週間の投与を行い、く
 しやみ、鼻汁、鼻閉感の改善度を観察し、著明
 改善、改善、やや改善、不変、悪化に分けて判
 定したところ、著明改善と改善が合せて40%、
 やや改善以上が60%となり、副作用もなく、
 本剤が鼻腔粘膜保護剤として有効であるこ
 とが臨床的に示された。

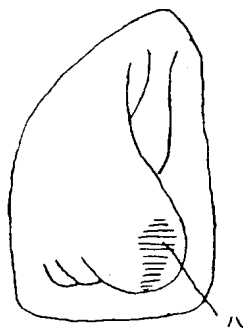
第1図



第2図



第3図



第4図

